



特 許 願 (2)

昭和49年9月14日

①9 日本国特許庁

公開特許公報

(2000円) 特許庁長官 殿

1 発 明 の 名 称 (2-オキソ-ピロリジン-1)-アセト
アミドの製造方法

2 発 明 者

住 所 ドイツ連邦共和国 (8035) カウティング・
ケーニツヒスグイーゼルストラッセ 26

氏 名 フリッツ-ヴァルター・ラング (ほか1名)

3 特 許 出 願 人

住 所 ドイツ連邦共和国 (8035) カウティング・
ケーニツヒスグイーゼルストラッセ 26

名 称 ヘーミツシエス・ラボラトリウム・フリッツ-ヴァルター・
ラング・ゲゼルシャフト・ミント・ベシュレンクテル
ハフツング・ウント・コムパニー・コマンディット・ゲゼルシャフト

代 表 者 フリッツ-ヴァルター・ラング

国 籍 ドイツ連邦共和国

4 代 理 人

住 所 東京都千代田区神田駿河台1の6

主婦の友ビル 電話(291)9721~3

氏 名 (6271) 豊 俊 英 (ほか2名)

49-106586

49-106584

①特開昭 51- 34151

③公開日 昭51. (1976) 3.23

②特願昭 49-106586

②出願日 昭49. (1974) 9.14

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号

714244

⑤2日本分類

16 E3J1

⑤1 Int.Cl²

C07D207/264

明 細 書

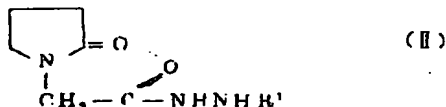
1 発 明 の 名 称

(2-オキソ-ピロリジン-1)-アセトア

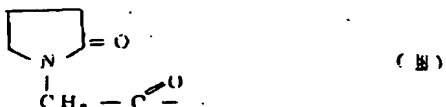
ミドの製造方法

2 特 許 請 求 の 範 囲

次式(I):

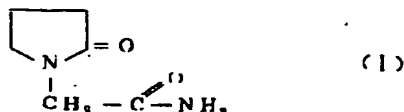


(式中、R'は水素原子、または次式(II):



にて示される基を要する。)

で表わされる化合物またはそれら二つの混合物
を還元することを特徴とする、次式(III):



で表わされる(2-オキソ-ピロリジン-1)-
アセトアミドの製造方法。

3 発 明 の 詳 細 な 説 明

本発明は、(2-オキソ-ピロリジン-1)-
アセトアミドの製造方法に関する。

(2-オキソ-ピロリジン-1)-アセトア
ミドは最近、ピラセタム(Piracetam)の一般
名で、乗物酔いに対する薬として、老年期退
縮の治療のため[アー・ヨット・シュテギンク
(A.J. Stegink) によるアルツナイミツテル
フォルシュング(Arzneimittelforschung) 第
22巻(1972年第6号)975~977頁参照]、
さらには知的能力に好ましい影響を与えるため
の向精神薬(nootropes Mittel)として、
用いられている[グエー・シュトレール(W.
Strehl)、アー・ブロスグイツツ(A. Brosswitz)

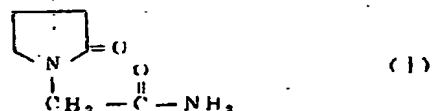
によるセラピーヴオツヘ (Therapiewoche)
第26巻2975頁(1972年)参照)。

(2-オキソ-ピロリジン-1)-アセトアミドが、(2-オキソ-ピロリジン-1)-酢酸エチルエステルをアンモニアでアミド化することによつて製造できることは、ドイツ国特許公告公報第1620608号明細書によつて、既に明らかにされている。しかしながら、この方法で得られる生成物は非常に純度が低く、精製のため何回も再結晶をくり返さなければならない。このような精製は、技術的な労力を過大に要するばかりでなく、目的物の収率を著しく減少させることになる。さらに、この従来法においてはアンモニアを大過剰に、すなわち、この反応についての化学量論的量の10倍以上用いなければならない。従つて(2-オキソ-ピロリジン-1)-アセトアミド1モルについて、アンモニア9モル以上がむだとなり、後処理及び(または)除去に多大な労力を要することになる。また、この従来法では溶媒をかなり大量

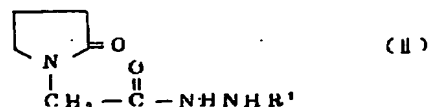
特開昭51-34151(2)

に必要とするため、この面での技術的、経済的負担も見逃がせない欠点である。もう一つこの従来法の問題点を挙げておくならば、それは、反応中、アンモニアは常に気体状で導入されることから生じる欠点であり、その結果、特に装置の操作が難しくなり、環境汚染の危険が生じる。

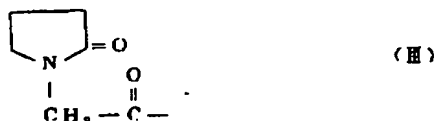
本発明者は、次式(I)：



で表わされる(2-オキソ-ピロリジン-1)-アセトアミドを高収率で得るための簡単な円滑な方法の提供を課題として研究を進め、そのような課題が、次式(II)：



(式中、R'は、水素原子または次式(III)：



にて示される基を表わす。)

で表わされる(2-オキソ-ピロリジン-1)-酢酸ヒドラジドまたはこれらのヒドラジドの混合物を還元することを特徴とする方法によつて解決されることを見出したのである。

特に好ましい還元方法は、水素添加触媒の存在下に分子水素(H₂)を用いて接触水素添加する方法である。この水素添加反応は、5ないし30気圧ゲージ(atü)の圧力の下で昇温して(好ましくは80ないし150℃の温度で)、有機溶媒中で行うことができる。有機溶媒として好ましいものは、メタノール、エタノール、イソプロパノール及び(または)ブタノール(異性体を含む)である。

この分子水素(H₂)による接触水素は、常用

の水素添加触媒の存在下で行われる。そのような水素触媒としては、例えば、ラニー触媒(例えばラニーニッケルなど)、担体に担持させた土類金属触媒(例えば、炭素に担持させたパラジウム、白金、ロジウムもしくはルテニウムなど)、適当な担体に担持させたその他の任意の触媒活性金属、あるいは公知の金属管体触媒や骨格触媒など、が用いられる。

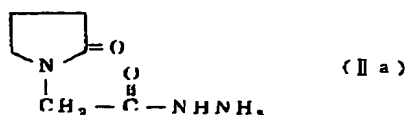
式(II)のヒドラジドを還元するには、以上述べた水素添加以外の方法を用いることもできる。例えば、リチウムアラナート(Lithiumalanat)、即ちリチウムアルミニウムハイドライド(これは通常エーテル溶液の形で用いられる)を用いて還元する方法や、亜鉛/塩酸系もしくはそれに類似の系を用いて対応する溶媒中で還元する方法などが適当な方法である。

しかしながら、還元法としては接触水素添加が最もよい方法である。水素添加は通常、圧力容器中で圧をかけて行われるが、反応速度を考へて通常は5ないし10気圧ゲージの低圧が用

いられる。

本発明方法では溶媒使用量が比較的少なく、反応は通常の装置中で行うことができる。溶媒としてはメタノールからブタノール（異性体も含む）までの低級アルカノール類が特に適当であり、なかでもメタノールが好ましい。メタノールが好ましいのは特に、水素添加で要求される高温においては、式(II)のヒドラジドはメタノールによく溶けるといふ理由によるものである。

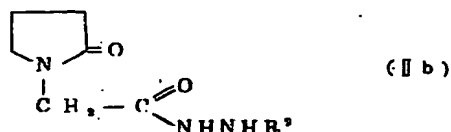
反応終了後、溶媒を蒸発させてしまわずに母液を回収すれば、この母液を、そのままの形で反応系に再び戻したり、新バッチの反応に再使用したりすることも可能である。本発明方法はその上、2つの式(II)のヒドラジド、即ち、次式(IIa)：



上記いずれの場合も、得られたアセトアミド目的物の純度は極めて高い。目的物は常に熱時には溶液となつて存在するので、濾過によつて極めて容易に触媒と分離される。こうして回収された触媒は、何回も反応に使用することができる。なぜならば、出発物質である式(II)のヒドラジドは既に非常に純粋な形になつており、触媒毒作用を引き起こすことはないからである。

触媒を取り除いたのち溶液を、好ましくはイソプロパノールを添加しながら、冷却すれば、所望のアセトアミドが無色結晶の形で沈殿する。これを単離するには公知の方法を用いればよく、例えば、濾過によつて沈殿物を集め、これを例えばイソプロパノールで洗浄し、そして乾燥させる方法を用いることができる。こうして得られた式(I)のアセトアミドは、その薄層クロマトグラフィ分析の結果と、その融点の傾斜が非常に狭いこと(151~152℃)とに基づいて、非常に純粋であることが判る。比較のため公知の方法でも式(I)のアセトアミドを製造したが、

で表わされる(2-オキシ-ピロリジン-1)-酢酸ヒドラジドと次式(IIb)：



(式中、R³は前記式(II)で表わされる基を表わす。)

で表わされる1, 2-ビス(2'-オキシ-ピロリジン-1')-酢酸ヒドラジドのいずれを用いても、あるいは式(IIa)の化合物と式(IIb)の化合物の混合物を用いてもよいという利点を有しており、そのいずれから出発した場合でも、例えば接触水素添加によつて所望のアセトアミドが実質的に定量的な収率で得られる。すなわち、式(IIa)の化合物1モルからは目的とするアセトアミドが1モル、また式(IIb)の化合物1モルからは所望のアセトアミドが2モル得られる。これら2つのヒドラジドの混合物を用いた場合は、各場合に応じた計算量が収量となる。また、

このアセトアミドの融点も同じく151~152℃であつた。

本発明方法によつてもたらされる大きな利点として溶媒量が少なく済むことや、実施が容易な接触水素添加反応を利用できることのほか、一回も再結晶せずに極めて純粋な目的物が得られるので動述のような医薬品方面への用途に直接使用できることが挙げられる。

さらに、従来法が(2-オキシ-ピロリジン-1)-酢酸エチルエステルを大過剰のアンモニアでアミド化することによつて(2-オキシ-ピロリジン-1)-アセトアミドを得るのに対して、本発明によれば、常に技術管理の面での非常な障害となつていたアンモニアの使用を避けることができる、という点も本発明の大きな特長である。

以下、実施例に基づいて本発明をより詳しく説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例 1

(2-オキソ-ピロリジン-1)-酢酸ヒドラジド157g(1モル)を無水メタノール400ccに溶解し、この溶液をラニーニッケル10gとともに圧力容器に入れて容器を密閉し、圧力20気圧ゲージ、温度100~120℃の条件で水素ガスの吸収が止むまで水素添加反応を行つた。終了後、圧力容器を開き、混合物を熱時濾過して触媒を除いた(こうして回収された触媒は、2回目以降のバッチの触媒として使用できる。)

次に、濾液を濃縮し、まだかなり高温の濃縮液にインプロパノール400ccを添加したのち、混合物を攪拌しながら冷却した。最後に、吸引濾過とインプロパノールによる洗浄を行い、無色結晶の形で(2-オキソ-ピロリジン-1)-アセトアミド140g(理論収量の89%)を得た。この生成物の融点は151℃であつた。

この母液をそのままの形で何回も新たなバッチに用いることができる。その場合の収率は96%に上がった。

収率は96%に上昇した。

こうして得られたアセトアミドを元素分析について元素分析したところ、次の値が得られた。

計算値(%)	実験値(%)
N: 19.72%	19.71%

実施例 3

(2-オキソ-ピロリジン-1)-酢酸ヒドラジド157g(1モル)と、1,2-ビス(2'-オキソ-ピロリジン-1')-酢酸ヒドラジド282g(1モル)とをメタノール1100ccに溶解し、それにラニーニッケル40gを加えた。次に、温度150℃、水素圧15気圧ゲージの条件下で飽和に達するまで水素添加反応を行わせた。終了後、生成混合物を熱時濾過して触媒を除き(こうして回収された触媒を2回目以降のバッチで再使用することが可能である。)、濾液を濃縮し、濃縮液がまだ熱いうちにこれにインプロパノール1200ccを加え、そののちに混合物を、攪拌しながら冷却した。最後に、これを吸引濾過し、集まつた生成物をインプロパノ-

こうして得られたアセトアミドについて元素分析を行つたところ、次の値が得られた。

計算値(%)	実験値(%)
N: 19.72%	19.73%

実施例 2

1,2-ビス(2'-オキソ-ピロリジン-1')-酢酸ヒドラジド282g(1モル)を、メタノール700cc中、ラニーニッケル20gを触媒として、水素圧20気圧ゲージ、温度100~120℃の条件下で飽和するまで水素添加した。終了後、生成混合物を熱時濾過して触媒を除き(こうして回収された触媒を、次の反応で用いることができる。)、濾液を濃縮し、熱いままの濃縮液にインプロパノール800ccを加えたのち、混合物を攪拌しながら冷却した。次いで吸引濾過とインプロパノールによる洗浄を行つて、(2-オキソ-ピロリジン-1)-アセトアミド250g(理論収量の88%)を無色結晶の形で得た。この生成物の融点は151~152℃であつた。

母液を第2回目以降のバッチに用いたところ、

で洗浄して、(2-オキソ-ピロリジン-1)-アセトアミド392g(理論収量の88%)を無色結晶の形で得た。融点151~152℃。

母液をそのままの形で2回目以降のバッチで用いたところ、収率は96%に上がった。

こうして得られたアセトアミドを元素分析について元素分析したところ、次の値が得られた。

計算値(%)	実験値(%)
N: 19.72%	19.75%

特許出願人

ヘーミツシエス・ラボラトリウム・フリッツ・グアルター・ランゲ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング・ウント・コムパニー・コマンデイトゲゼルシャフト

代理人

専 優 美



ほか2名

5. 添附書類の目録

- (1) 明 細 書 1 通
- (2) 委任状及び訳文 各 1 通
- (3) 願 書 副 本 1 通

6. 前記以外の発明者及び代理人

(1) 発 明 者

住所 ^{ドイツ連邦共和国} ドイツ連邦共和国 (8035) ガウディング・
ケーニツヒスグイーゼ^ルストラッセ 26

氏名 イエンス・ミューラー

(2) 代 理 人

住所 東京都千代田区神田駿河台 1 の 6
主爵の友ビル

氏名 (6861) 粂 経 夫

氏名 (7839) 井 坂 寛 夫